

Publication number: DE4121876 (A1)
 Publication date: 1993-01-14
 Inventor(s): SCHEER HUGO PROF DR [DE]; STRUCK ANDREAS [DE]; PORRA ROBERT DR [AU] ±
 Applicant(s): SCHEER HUGO [DE]; STRUCK ANDREAS DR [DE] ±
 Classification:
 - international: C07D487/22; C07D491/22; C07D487/00; C07D491/00;
 (IPC1-7): A61B10/00; A61K31/40; A61K49/00;
 C07D487/22; C07D491/22; C09B47/00; C09B57/00;
 C09B61/00
 - European:
 Application number: DE19914121876 19910702
 Priority number(s): DE19914121876 19910702

Cited documents:

- US5028621 (A)
- US4916221 (A)
- US4849207 (A)
- US4734557 (A)
- US4709022 (A)

[View all](#)

[View INPADOC patent family](#)

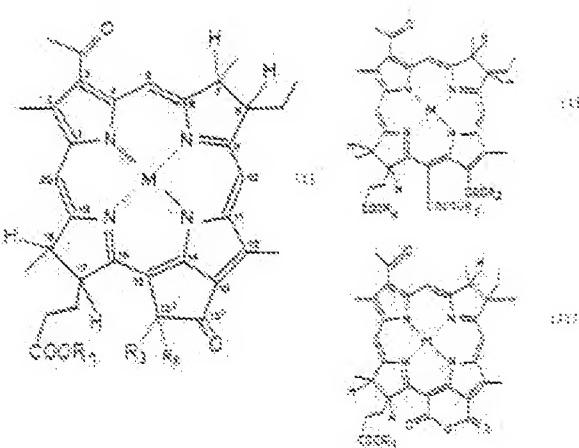
[View list of citing documents](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE 4121876 (A1)

[Translate this text](#)

Bacteriochlorophyll derivs. of formula (A) are new. Ra and Rb are together -CR₁R₂-CO- (cpds. (I)); or Ra = COCOR₂ and Rb = COOR₃ (cpds. (II)) or together they are -CO-O-CO- (cpds. (III)); M = H or metal; R₁ = residue of oligo-oxyethylene glycol, at least 3C opt. halogenated, linear, branched or cycloaliphatic alcohol; hydroxylated amino acid; sugar alcohol; hydroxylated lipid; linear polyol; aminoalcohol; hydroxycarboxylic acid; nitroxide gp. contg. alcohol; alcohol contg. a chromophore gp. or an alkylbenzylalcohol. R₂ = H, OH or COOR₄; R₄ = 1-12C alkyl or cycloalkyl; R₃ = H, OH, or 1-12C alkyl or alkoxy. Specifically, M = Mg, Zn, Ni, Cu or Sn; R₁ = fluoroethyl, trifluorobutyl, sorbitoyl, O-



serinyl, aminohexyl or pentaoxyethylne glycol residue; R₂ = COOMe; R₃ = OH. USE/ADVANTAE_G - (A) are useful in diagnosis and treatment of tumour(s) because of their fluorescent properties and ability to photosensitive generation of singlet oxygen. A wide variety of (A) can be produced simply, some of them having better properties (e.g. as regards IR absorption) than known green chlorophylls. The nature of R₁ can be selected to control e.g. water solubility; aggregation; selectivity for target sites; biodegradation etc; and the cpds. absorb in the long wavelength region (up to about 800nm).

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 41 21 876 A 1

(51) Int. Cl. 5:
C 07 D 487/22

C 07 D 491/22
C 09 B 61/00
C 09 B 47/00
C 09 B 57/00
A 61 B 10/00
A 61 K 31/40
A 61 K 49/00
// (C07D 487/22,
209:00,257:00) (C07D
491/22,209:00,
257:00,311:00) C09B
11/00

DE 41 21 876 A 1

(21) Aktenzeichen: P 41 21 876.0
(22) Anmeldetag: 2. 7. 91
(43) Offenlegungstag: 14. 1. 93

(71) Anmelder:
Scheer, Hugo, Prof. Dr.; Struck, Andreas, Dr., 8000
München, DE

(74) Vertreter:
Diehl, H., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat., 8000 München;
Glaeser, J., Dipl.-Ing., 2000 Hamburg; Hiltl, E.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Burger, E., Dipl.-Ing.,
Pat.-Anwälte, 8000 München

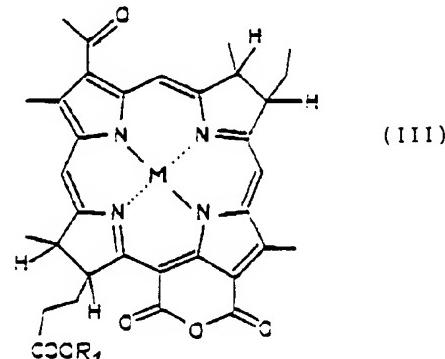
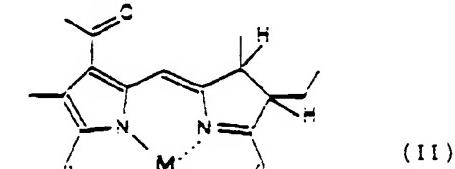
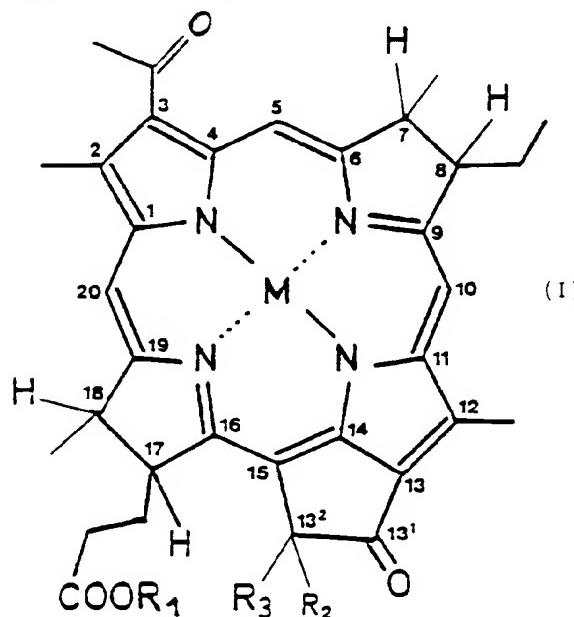
(72) Erfinder:
Scheer, Hugo, Prof. Dr.; Struck, Andreas, 8000
München, DE; Porra, Robert, Dr., Garran, Act, AU

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US 50 28 621
US 49 16 221
US 48 49 207
US 47 34 557
US 47 09 022
US 46 04 241
EP 03 50 948 A2
EP 03 35 539 A2
EP 03 22 198 A2
EP 02 33 701 A2
EP 02 20 686 A2
WO 90 12 573
SU 8 81 101

(54) Modifizierte Bakteriochlorophylle, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

(55) Angegeben werden modifizierte Bakteriochlorophylle der
allgemeinen Formeln I, II oder III



worin
M ein Wasserstoff- oder ein Metallatom,
R₁ einen Oligooxyethylenglykolrest oder einen Rest eines
unverzweigten oder verzweigten...

Beschreibung

Die Erfindung betrifft modifizierte Bakteriochlorophylle, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Mitteln für die Diagnose oder Behandlung von Tumoren.

- 5 Die selektive Anreicherung von Porphyrinen und verwandten Verbindungen in Tumoren ist seit einiger Zeit medizinisch von großem Interesse. Einerseits eignen sich diese Pigmente wegen ihrer Fluoreszenz zur Diagnose, insbesondere auch zur Frühdiagnose, von oberflächlich zugänglichen Tumoren, also zur sogenannten Lumineszenzdiagnose. Andererseits sind die Pigmente wegen ihrer Mitwirkung bei der photosensibilisierten Bildung von Singulett-Sauerstoff für eine selektive Zerstörung von Tumorgewebe, also für die sogenannte Phototherapie, einsetzbar (vgl. R. V. Benasson et al., Primary Photo-Processes in Biology and Medicine, Plenum, New York, 1985; C.J. Gomer, Photodynamic Therapy, Sonderheft Photochem. Photobiol., Band 46, No. 5 (1987); J.D. Spikes et al., in H. Scheer, The Chlorophylls, CRC Press, Boca Raton, 1991, Seite 1181).
- 10 Bei der klinischen Anwendung der genannten Verbindungen sind u. a. folgende Aspekte wichtig:

- 15 1. Die Anreicherung der Verbindungen im Körper des Patienten sollte mit einer möglichst hohen Selektivität für die Bindung in/an transformierten Zielzellen oder -zellverbänden erfolgen.
2. Die Toxizität der Verbindungen unter normalen Bedingungen sollte gering, ihre Phototoxizität bei der Anwendung in der Phototherapie aber hoch sein.
20 3. Der Zeitraum, innerhalb dessen sich die Verbindungen nach dem Applizieren an den gewünschten Stellen anreichern, sollte definiert und steuerbar sein.
4. Nach der Behandlung des Patienten sollten die applizierten Verbindungen schnell zu physiologisch unbedenklichen Metaboliten abgebaut werden.
25 5. Die Verbindungen sollten eine intensive Lichtabsorption in solchen Spektralbereichen haben, in denen körpereigene Pigmente nicht absorbieren oder anderweitig nicht wirksam werden.
6. Die Verbindungen sollten in einem möglichst langwelligen Spektralbereich absorbieren, um die Lichtstreuung gering zu halten und eine möglichst große Eindringtiefe des Lichts bei der Phototherapie zu erreichen, damit auch tieferliegende Tumore erfaßt werden.
30 7. Die Löslichkeit der Verbindungen in Körperflüssigkeiten sollte gut und einstellbar sein.
8. Für den entsprechenden Spektralbereich sollten geeignete Lichtquellen entsprechender Größe, Intensität und guter Handhabbarkeit zur Verfügung stehen.

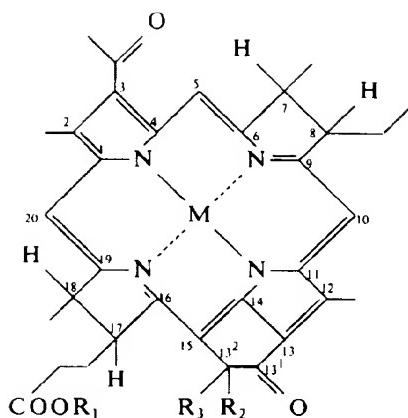
Aufgrund dieser Kriterien stieg in der letzten Zeit das Interesse an Chlorophyllderivaten (vgl. J.D. Spikes in H. Scheer, a.a.O.; R. Cubeddu et al. und E.M. Beems et al. in C.J. Gomer, a.a.O.). Diese Derivate haben eine vergleichsweise geringe Eigentoxizität, sind stark phototoxisch, haben intensive langwellige Absorptionsen um 670 nm und sind relativ gut abbaubar. Sie haben aber den Nachteil, daß sie chemisch recht unbeständig sind. Dies führt weiterhin dazu, daß die Möglichkeiten einer Modifikation dieser Derivate zur Erfüllung der anderen vorgenannten Kriterien deutlich begrenzt ist (vgl. H. Scheer in D. Dolphin, The Porphyrins, Band II, Kapitel 1, Academic Press, New York, 1978; H. Scheer, The Chlorophylls, CRC Press, Boca Raton, 1991).

35 Es besteht daher ein starkes Bedürfnis an Reaktionswegen, die ein vielfältiges Modifizieren bestimmter Teile solcher Moleküle erlauben. Dabei konzentriert sich zur Zeit das Interesse auf Chlorophyllide, in denen der isocyclische Ring V geöffnet ist, weil diese Verbindungen vergleichsweise stabil sind. Sie wurden auch bereits klinisch getestet.

40 Die bisher geprüften Verbindungen sind aber hinsichtlich der Erfüllung der vorgenannten Kriterien noch unbefriedigend.

45 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Weg anzugeben, auf dem in technisch einfacher und kostengünstiger Weise eine Vielzahl verschiedener Verbindungen zugänglich ist, die einerseits die teilweise guten Eigenschaften der bekannten grünen Chlorophylle auf dem Gebiet der Tumordiagnose und -behandlung aufweisen, andererseits aber in mancher Hinsicht, z. B. in ihren IR-Absorptionseigenschaften, noch verbessert sind.

50 Diese Aufgabe löst die Erfindung durch modifizierte Bakteriochlorophylle der allgemeinen Formel I, II oder III

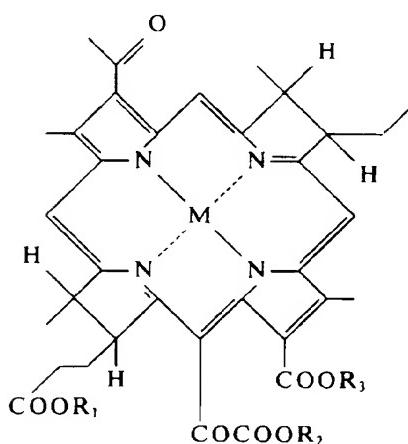


(I)

5

10

15



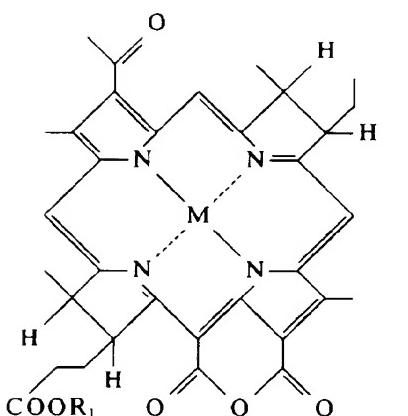
(II)

20

25

30

35



(III)

40

45

50

55

worin

M ein Wasserstoff oder ein Metallatom,

R₁ einen Oligooxyethylenglykolrest oder einen Rest eines unverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder eines zyklaliphatischen, gegebenenfalls halogenierten Alkohols mit jeweils mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest einer hydroxylierten Aminosäure, eines Zuckeralkohols, eines hydroxylierten Lipids, eines linearen Polyols, eines Aminoalkohols, einer Hydroxycarbonsäure, eines nitroxidgruppenhaltigen Alkohols, eines Alkohols mit chromophoren Resten oder eines Alkybenzylalkohols,

60

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel -COOR₄, worin R₄ einen Alkyl- oder Cycloalkylrest mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, und

65

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

wobei R₂ und R₃ auch gleich sein können, bedeuten.

Die erfindungsgemäßen modifizierten Bakteriochlorophylle unterscheiden sich von den als Ausgangsverbin-

dungen eingesetzten Bakteriochlorophylen dadurch, daß in der Propionsäureseitenkette, die an das C-17-Kohlenstoffatom des Bakteriochlorophyllmoleküls gebunden ist, eine Umesterung stattgefunden hat. Der wesentliche Vorteil der erfindungsgemäßen modifizierten Bakteriochlorophylle liegt darin, daß die Alkoholkomponente in dieser Propionsäureestergruppe sehr unterschiedlich gewählt werden kann. Beispielsweise kann durch Einführen einer hydrophilen Alkoholkomponente die Löslichkeit des modifizierten Bakteriochlorophylls in Wasser erhöht werden. In anderen Fällen läßt sich die Fähigkeit der Moleküle der Bakteriochlorophylle zu gegenseitiger Aggregation und damit die Absorptionswellenlänge und die Sensibilisierung gegenüber Licht erhöhen. Ferner kann man durch entsprechende Wahl der Alkoholkomponente die Selektivität der modifizierten Bakteriochlorophylle zur Erkennung der Zielzellen über Kondensationen mit an anderen Komponenten, wie physiologisch wichtigen Zuckeralkoholen oder Antikörpern, verstärken. Auch die biologische Abbaubarkeit der modifizierten Bakteriochlorophylle ist über die Wahl der genannten Alkoholkomponente steuerbar.

Von den erfindungsgemäßen modifizierten Bakteriochlorophylle sind jene bevorzugt, für die in der allgemeinen Formel I, II oder III M ein Magnesium-, Zink-, Nickel-, Kupfer- oder Zinnatom bedeutet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aber auch in Form der metallfreien Basen vorliegen.

Wenn in den modifizierten Bakteriochlorophylle gemäß den allgemeinen Formeln I, II oder III der Rest R₁ einen Oligooxyethylenglykolrest darstellt, ist ein solcher Rest mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Tetra- bis Decaoxyethylenglykolrest, insbesondere ein Pentaaoxyethylenglykolrest, bevorzugt.

Falls R₁ ein aliphatischer oder cycloaliphatischer, gegebenenfalls halogenierter Alkoholrest ist, hat dieser vorzugsweise 3 bis 20, insbesondere 3 bis 12, Kohlenstoffatome.

Als Halogene in halogenierten Alkoholresten kommen Fluor, Chlor, Brom und Jod in Frage, wobei Fluor bevorzugt ist. Letzteres hat die besondere Eigenschaft, daß es in der NMR-Spektroskopie selektiv detektieren kann.

Ferner sind solche modifizierten Bakteriochlorophylle besonders günstig, für die in der allgemeinen Formel I, II oder III, der Rest R₁ einen Rest eines fluorierten Alkohols, insbesondere eine Fluorethyl oder Trifluorbutylgruppe, oder eine Sorbityl-, O-Seriny-, Aminohexyl- oder Pentaaoxyethylenglykolgruppe, bedeutet.

Wenn in der allgemeinen Formel I, II oder III der Rest R₁ einen Alkylbenzylalkoholrest bedeutet, weist der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 5, Kohlenstoffatome auf.

Beispiele für den Fall, daß der Rest R₁ einen Alkoholrest mit chromophorem Molekülanteil darstellt, sind Alkoholreste mit einer Pyren-, Eosin- oder Methylenblaustruktur.

Falls in der allgemeinen Formel I oder II der Rest R₂ einen Rest der allgemeinen Formel -COOR₄ bedeutet, enthält R₄ als Alkyl- oder Cycloalkylrest vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatome und ist insbesondere die Methylgruppe.

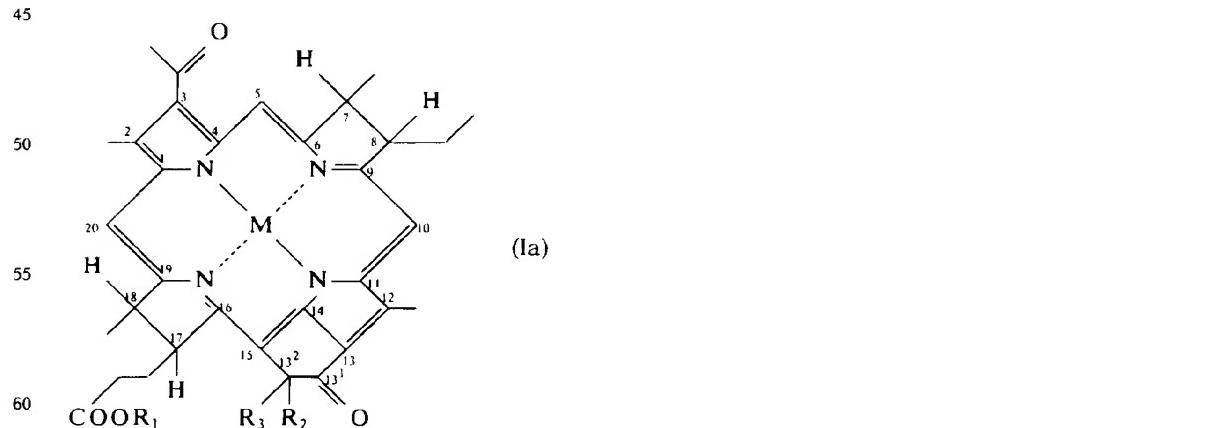
Wenn in der allgemeinen Formel I oder II der Rest R₃ einen Alkyl- oder Alkoxyrest darstellt, weist dieser vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome auf und ist insbesondere eine Methylgruppe.

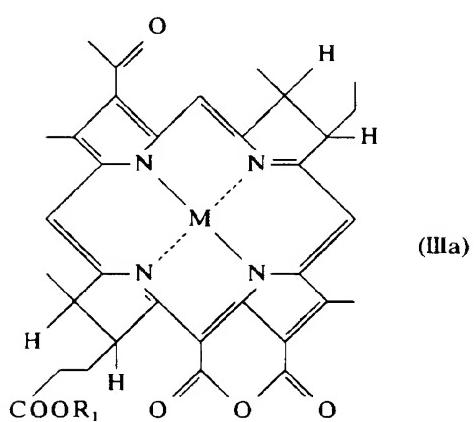
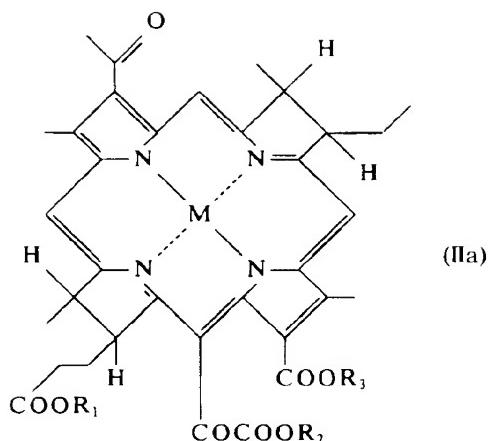
Auch sind solche modifizierten Bakteriochlorophylle besonders wertvoll, für die in der allgemeinen Formel I oder II der Rest R₃ eine Hydroxylgruppe bedeutet.

Die modifizierten Bakteriochlorophylle können auch in einer Strukturform vorliegen, bei der zwei oder, soweit sterisch möglich, mehr Bakteriochlorophyllreste mit einem zwei- oder mehrwertigen Alkohol verestert sind.

Wenn in den allgemeinen Formeln I, II oder III der Rest R₁ ein Polyol in Form eines Diols bedeutet, weist dieser vorzugsweise 2 bis 12, insbesondere 2 bis 6, Kohlenstoffatome auf.

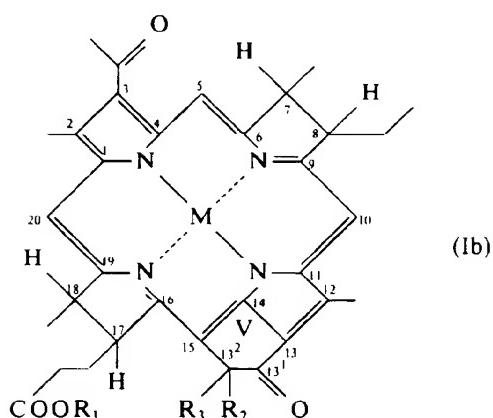
Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von modifizierten Bakteriochlorophylle der allgemeinen Formel Ia, IIa oder IIIa





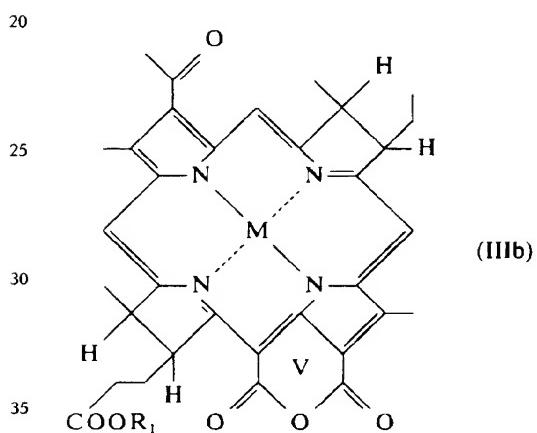
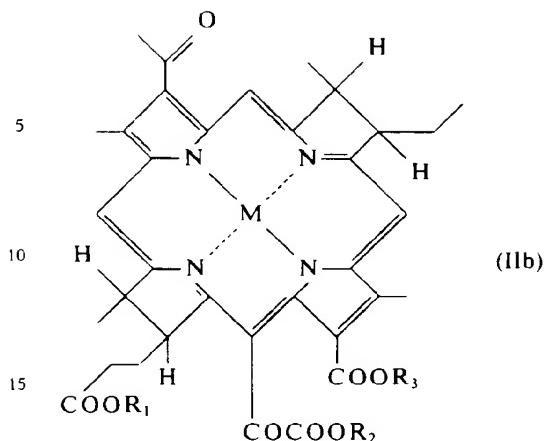
worin M, R₁, R₂ und R₃ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, jedoch zusätzlich R₁ auch eine Methyl-, Ethyl-, Ethylenglykol- oder Phytylgruppe oder einen Rest eines Diterpenalkohols darstellen kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel Ib, IIb oder IIIb

40



60

65



worin M, R₁, R₂ und R₃ die oben für die allgemeinen Formeln Ia, IIa und IIIa angegebene Bedeutung haben sowie V in den allgemeinen Formeln Ib und IIIb einen Ring in der Gesamtstruktur des Bakteriochlorophylls bezeichnet, in Anwesenheit einer Base sowie in Ab- oder Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels und/oder eines stöchiometrischen Überschusses eines der beiden Reaktionspartner mit mindestens einem Alkohol in Form von Phytol oder Oligooxyethylenglykol oder eines unverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cycloaliphatischen, gegebenenfalls halogenierten Alkohols oder in Form einer hydroxylierten Aminosäure, eines Zuckeralcohols, eines hydroxylierten Lipids, eines linearen Polyols, eines Aminoalkohols, einer Hydroxycarbonsäure, eines nitroxidgruppenhaltigen Alkohols, eines Alkohols mit chromophoren Resten, eines Alkylbenzylalkohols mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen im Alkylrest oder eines Diterpenalkohols an dem Propionsäurerest, der an das Kohlenstoffatom C-17 des Bakteriochlorophylls gebunden ist, umestert und das so modifizierte Bakteriochlorophyll aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren findet eine Umesterung an der C-17-Propionsäureseitenkette der Ausgangsverbindung statt. Vorzugsweise ist hierbei der Ring V in den Verbindungen der allgemeinen Formeln Ib und IIIb derart geschützt oder strukturiert, daß seine Enolisierung verhindert wird. Dies ist beispielsweise gegeben, wenn als Ausgangsverbindung ein Pyrobakteriochlorophyll, bei dem die Reste R₂ und R₃ Wasserstoffatome bedeuten, oder ¹³²-Hydroxyoder ¹³²-Alkoxybakteriochlorophylle eingesetzt werden. Selbstverständlich kommen auch andere, dem Fachmann bekannte Möglichkeiten zum Schutz des Rings V in Betracht.

Als Ausgangsverbindungen können auch solche Bakteriochlorophylle verwendet werden, bei denen der Ring V geöffnet ist, wie es in der allgemeinen Formel IIb gezeigt wird. Zu den Verbindungen dieser Art zählt beispielsweise das Bakteriochlorin e6.

Die Ausgangsverbindungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind leicht zugänglich. Beispielsweise sind Bakteriochlorophyll a, ¹³²-Hydroxybakteriochlorophyll a, Pyrobakteriochlorophyll a, ¹³²-Hydroxybakteriochlorophyll a-ethylester, ¹³²-Hydroxybakteriochlorophyll a-pentaoxyethylenester, Bakteriochlorophyll a-methylester und Ethylenglykol-bis-bakteriochlorophyll sowie Ester aus Diterpenalkoholen und Bakteriochlorophylle bekannt und teilweise auch als Naturstoffe erhältlich. Grundsätzlich genügt es, wenn irgendein Bakteriochlorophyll zur Verfügung steht, weil alle anderen Derivate, die unter die vorstehenden allgemeinen Formeln fallen, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden können.

Das bedeutet, daß das erfindungsgemäße Verfahren einerseits die Herstellung neuer Verbindungen, die durch die allgemeinen Formeln I, II und III definiert sind, erlaubt. Andererseits kann dieses Verfahren aber auch zur Herstellung bekannter Verbindungen dienen. Die vorstehenden allgemeinen Formeln Ia, IIa und IIIa der Endstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens umfassen sowohl die neuen Stoffe der allgemeinen Formeln I, II

DE 41 21 876 A1

und III als auch bekannte modifizierte Bakteriochlorophylle. Mit anderen Worten, alle diese Verbindungen, ob neu oder bekannt, können mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ineinander umgewandelt werden. Dies bedeutet einen wesentlichen Vorteil des Verfahrens, weil es eine Vielzahl unterschiedlicher Wirkstoffe zugänglich macht, aus denen viele Diagnose- und Arzneimittel auf dem Gebiet der Tumorbekämpfung hergestellt werden können. Wegen der Verschiedenheit der Wirkstoffe können auch die Eigenschaften dieser Mittel nach Wunsch eingestellt werden.

Als Ausgangsverbindungen für das erfindungsgemäße Verfahren können auch die metallfreien Basen der Bakteriochlorophylle, d. h. die Bakteriophäophytine, eingesetzt werden.

Bei den eingesetzten metallhaltigen Bakteriochlorophyllen sind diejenigen bevorzugt, deren Metallkomplexbindung relativ stark ist und die deshalb gegen Entmetallisierung vergleichsweise stabil sind. Dies gilt beispielsweise für Bakteriochlorophylle der allgemeinen Formel Ib, IIb oder IIIb, worin M ein Magnesium-, Zink- oder Nickelatom bedeutet. Insbesondere ist es überraschend, daß die Magnesium- und Zinkkomplexe im alkalischen Medium des erfindungsgemäßen Verfahrens sehr stabil sind und nur wenig zu Zersetzung- oder Nebenreaktionen führen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als Base dienen vorzugsweise eine Hydroxylionen bildende Verbindung, eine Lewis-Base oder eine organische Base, z. B. ein bicyclisches Amin. Insbesondere sind ein Alkalimetallhydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, und tertiäre Amine, wie Diazabicycloundecan, als Basen bevorzugt. Die Basizität des Reaktionsgemisches entspricht einem pH-Wert von mindestens 8.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Falls ein Lösungsmittel benutzt wird, liegt es vorzugsweise in Form eines Stöchiometrischen Überschusses der Alkoholkomponente vor. Dies kann z. B. bei Methanol, Ethanol und 4,4,4-Trifluorbutan-1-ol erfolgreich angewandt werden.

Ein bevorzugtes Beispiel für ein gesondertes Lösungsmittel ist Dioxan.

Die Umesterungstemperatur liegt normalerweise bei Raumtemperatur, kann aber im Einzelfall auch darunter oder darüber liegen.

Die Umesterungszeit beträgt im allgemeinen wenige Minuten bis etwa eine Stunde.

Da beim erfindungsgemäßen Verfahren die Bakteriochlorophylle oder modifizierten Bakteriochlorophylle praktisch beliebig ineinander umgewandelt werden können, also jede dieser Verbindungen Ausgangsstoff oder Endstoff sein kann, decken sich die Definitionen der Reste in den allgemeinen Formeln Ia, IIa und IIIa einerseits sowie in den allgemeinen Formeln Ib, IIb und IIIb andererseits. Es ist selbstverständlich, daß für jede Einzelreaktion diese Deckung nicht besteht.

Im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und dem erfindungsgemäßen Verfahren sind für die jeweiligen Stoffe zur Vereinfachung nur die normalen Strukturformeln angegeben. Offensichtlich existieren diese Stoffe aber in Form von verschiedenen Stereoisomeren und liegen normalerweise jeweils als Epimerengemisch vor. Dieses kann chromatographisch, z. B. auf Kieselgel, aufgetrennt werden. Deshalb umfaßt die Erfindung sowohl die Epimerengemische als auch die einzelnen Epimeren.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen modifizierten Bakteriochlorophylle haben gegenüber den bisher in der Tumordiagnostik und -therapie eingesetzten Verbindungen den Vorteil, daß sie die eingangs genannten Kriterien 1 bis 7 weitestgehend erfüllen. Darüber hinaus sind sie dadurch besonders wertvoll, daß sie, beispielsweise im Vergleich mit den Chlorophyllderivaten, eine Absorption aufweisen, die weit im langwelligen Bereich liegt (bis ca. 800 nm). Durch das erfindungsgemäße Verfahren sind die modifizierten Bakteriochlorophylle sehr leicht und kostengünstig zugänglich und können mit sehr unterschiedlichen Alkoholkomponenten dargestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren Estergruppe einen fluorierten Alkoholrest enthält, eignen sich besonders gut für die Kernspindiagnostik. Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit nitroxidgruppenhaltigen Alkoholresten eignen sich sehr für die Elektronenspindiagnostik.

Die erfindungsgemäß hergestellten modifizierten Bakteriochlorophylle sind medizinische Wirkstoffe und werden zur Herstellung von Mitteln zur Diagnose oder Behandlung von Tumoren verwendet. Dabei werden diese Verbindungen in üblicher Weise mit Hilfsstoffen kombiniert, um ein Diagnose- oder Arzneimittel zu erhalten, das auf verschiedene Erfordernisse, wie die Art der Verabreichung beim Patienten, abgestimmt ist.

Nachfolgend werden spezielle Beispiele für erfindungsgemäß hergestellte modifizierte Bakteriochlorophylle angegeben. Von den in der Tabelle aufgeführten Verbindungen I bis XII sind die Verbindungen I, II, III, IV, XI und XII bekannte Stoffe. Die Verbindungen I, II und III werden häufig als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren benutzt, jedoch können sie auch aus anderen modifizierten Bakteriochlorophyllen erfindungsgemäß hergestellt werden.

Die Verbindungen I bis XII fallen unter die allgemeine Formel I. Die nach der Tabelle angegebenen Verbindungen XIII und XIV fallen unter die allgemeinen Formel IIIa bzw. IIa.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

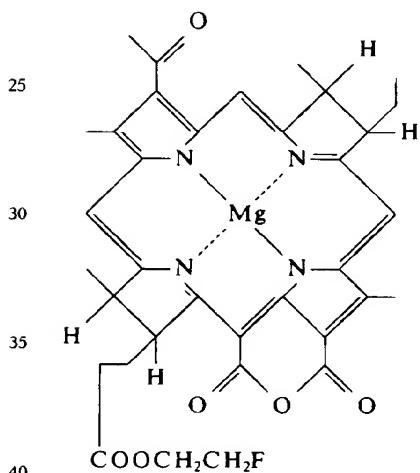
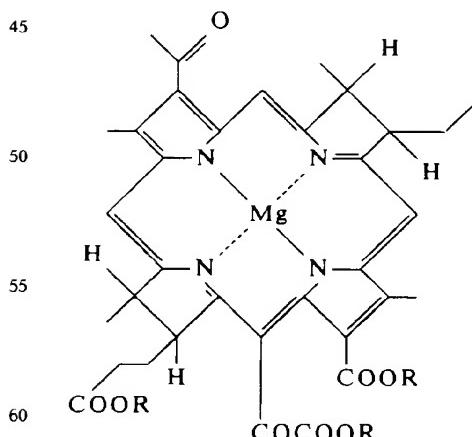
65

Tabelle

Nr.	Verbindung	R ₁	R ₂	R ₃
5	I Bakteriochlorophyll a	Phthyl	COOCH ₃	H
	II 13 ² -Hydroxybakteriochlorophyll a	Phthyl	COOCH ₃	OH
	III Pyrobakteriochlorophyll a	Phthyl	H	H
10	IV II-Ethylester	C ₂ H ₅	COOCH ₃	OH
	V II-Trifluorbutylester	(CH ₂) ₃ -CF ₃	COOCH ₃	OH
	VI II-Sorbitylester	Sorbitol	COOCH ₃	OH
	VII II-O-Serinylerster	Serin	COOCH ₃	OH
	VIII II-Aminohexylester	(OH ₂) ₆ -NH ₂	COOCH ₃	OH
15	IX γ -Globulinderivat von VIII	(CH ₂) ₆ -N-GG*	COOCH ₃	OH
X	XII II-Pentaoxyethylenester	(CH ₂ CH ₂ O) ₅ -H	COOCH ₃	OH
	XI Ethylenglykol-bis-bakteriochlorophyll	CH ₂ CH ₂ -O-II	COOCH ₃	OH
	XII I-Methylester	CH ₃	COOCH ₃	H

*) GG = γ -Globulin

20

(XIII) 13¹a-Oxa-13²-oxobakteriochlorophyll a-fluorethylesterR = CH₂CH₂F65 (XIV) Bakteriochlorin-e₆-tris-fluorethylester

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von 13²-Hydroxybakteriochlorophyllid a-ethylester (IV)

30 mg der in der obigen Tabelle angegebenen Verbindung II werden unter Argon in 30 ml 2prozentiger ethanolischer Natriumhydroxidlösung gelöst und 15 min lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit einem Gemisch aus Diethylether und Wasser behandelt. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen, mit Natriumchlorid getrocknet und unter verminderter Druck vom Lösungsmittel befreit. Man erhält die Verbindung IV in einer Ausbeute von 80 bis 90% der Theorie. Die Struktur der Verbindung wird durch NMR und Massenspektroskopie nachgewiesen.

5

10

Beispiel 2

Herstellung der Verbindung V

In einem Zweihalskolben mit Trockenrohr werden 30 mg der festen Verbindung II unter Argon mit einer wasser- und sauerstofffreien Lösung von 0,5 g Diazabicycloundekan in 2 ml 4,4,4-Trifluorbutan-1-ol versetzt und 1 h bei 65°C gerührt. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt wie im Beispiel 1. Die Verbindung V wird mit einer Ausbeute von 40% der Theorie erhalten. Ihre Struktur wird durch NMR und Massenspektroskopie nachgewiesen.

15

20

Beispiel 3

Herstellung der Verbindung X

Gemäß Beispiel 1 wird die Verbindung X hergestellt, wobei als Alkohol Pentaethoxethylenglykol und als Lösungsmittel Dioxan eingesetzt werden.

25

Beispiel 4

Herstellung der Verbindung XII

Gemäß Beispiel 1 wird die Verbindung XII hergestellt, wobei als Ausgangsstoff die Verbindung I und als Alkoholkomponente Methanol eingesetzt werden. Die Reaktionszeit beträgt nur 2 min.

30

35

Beispiel 5

Herstellung der Verbindung XIII

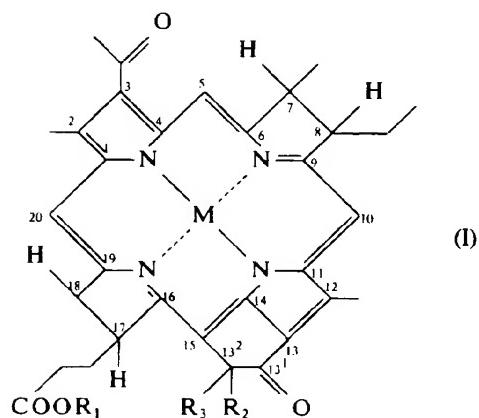
Gemäß Beispiel 4, wobei aber 2-Fluorethanol als Alkoholkomponente dient, wird die Verbindung XIII hergestellt. Die Reaktionszeit beträgt 1 h. Die Verbindung XIII wird mit einer Ausbeute von 20% erhalten.

40

45

Patentansprüche

1. Modifizierte Bakteriochlorophylle der allgemeinen Formeln I, II oder III

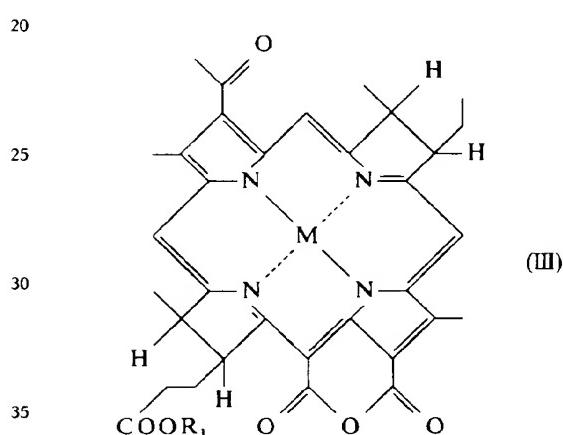
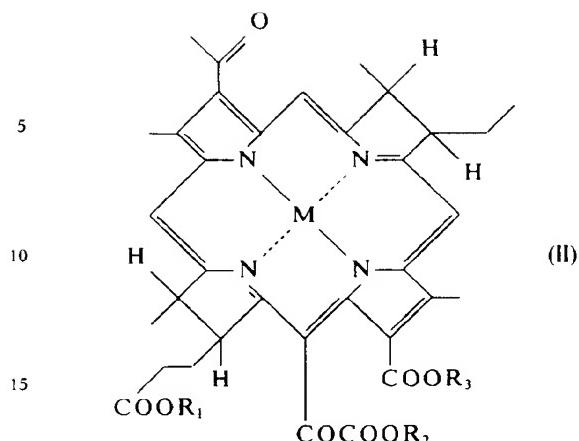


50

55

60

65



worin

M ein Wasserstoff- oder ein Metallatom,

R₁ einen Oligooxyethylenglykolrest oder einen Rest eines unverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder eines cycloaliphatischen, gegebenenfalls halogenierten Alkohols mit jeweils mindestens 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest einer hydroxylierten Aminosäure, eines Zuckeralkohols, eines hydroxylierten Lipids, eines linearen Polyols, eines Aminoalkohols, einer Hydroxycarbonsäure, eines nitroxidgruppenhaltigen Alkohols, eines Alkohols mit chromophoren Resten oder eines Alkylbenzylalkohols,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel -COOR₄, worin R₄ einen Alkyl- oder Cycloalkylrest mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen darstellt, und

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit jeweils 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

wobei R₂ und R₃ auch gleich sein können, bedeuten.

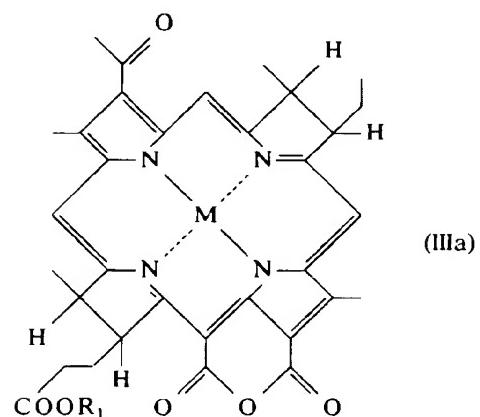
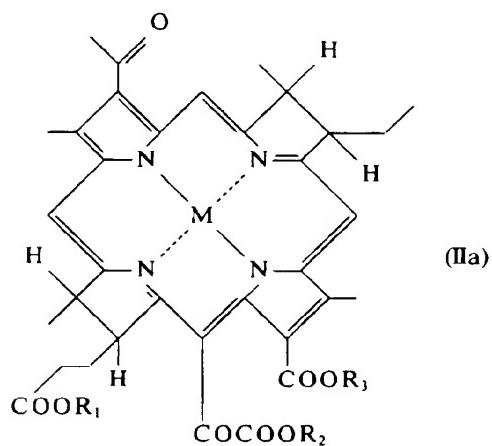
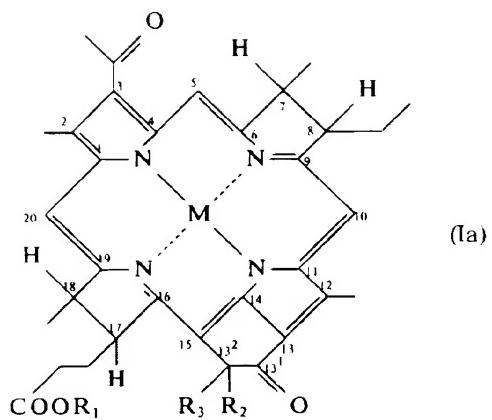
2. Modifizierte Bakteriochlorophylle nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I, II oder III M als Metallatom ein Magnesium-, Zink-, Nickel-, Kupfer- oder Zinnatom bedeutet.

3. Modifizierte Bakteriochlorophylle nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I, II oder III der Rest R₁ eine Fluorethyl-, Trifluorbutyl-, Sorbityl-, O-Seranyl-, Aminoheptyl- oder Pentaoyethylenglykolgruppe bedeutet.

4. Modifizierte Bakteriochlorophylle nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I oder II der Rest R₂ die Gruppe -COOCH₃ bedeutet.

5. Modifizierte Bakteriochlorophylle nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I oder II der Rest R₃ eine Hydroxylgruppe bedeutet.

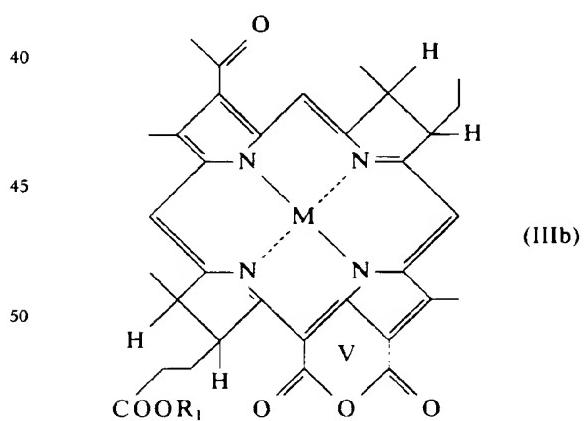
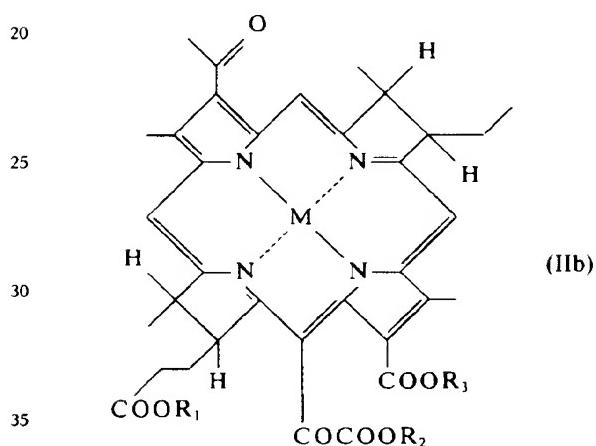
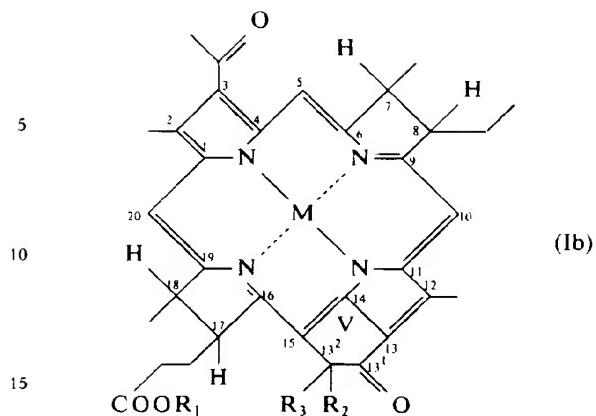
6. Verfahren zur Herstellung von modifizierten Bakteriochlorophyllen der allgemeinen Formel Ia, IIa oder IIIa



worin M, R₁, R₂ und R₃ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, jedoch zusätzlich R₁ auch eine Methyl-, Ethyl-, Ethylen glykol- oder Phytylgruppe oder einen Rest eines Diterpenalkohols darstellen kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel Ib, IIb oder IIIb

60

65



worin M, R₁, R₂ und R₃ die oben für die allgemeinen Formeln Ia, IIa und IIIa angegebene Bedeutung haben sowie V in den allgemeinen Formeln Ib und IIIb einen Ring in der Gesamtstruktur des Bakteriochlorophylls bezeichnet, in Anwesenheit einer Base sowie in Ab- oder Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels und/oder eines stöchiometrischen Überschusses eines der beiden Reaktionspartner mit mindestens einem Alkohol in Form von Phytol oder Oligooxyethylenglykol oder eines unverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cycloaliphatischen, gegebenenfalls halogenierten Alkohols oder in Form einer hydroxylierten Aminosäure, eines Zuckeralkohols, eines hydroxylierten Lipids, eines linearen Polyols, eines Aminoalkohols, einer Hydroxycarbonsäure, eines nitroxidgruppenhaltigen Alkohols, eines Alkohols mit chromophoren Resten, eines Alkylbenzylalkohols mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen im Alkylrest oder eines Diterpenalkohols an dem Propionsäurerest, der an das Kohlenstoffatom C-17 des Bakteriochlorophylls gebunden

ist, umestert und das so modifizierte Bakteriochlorophyll aus dem Reaktionsgemisch isoliert.
 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel I_b, II_b oder III_b eingesetzt wird, worin M als Metallatom ein Magnesium-

DE 41 21 876 A1

Zink-, Nickel-, Kupfer- oder Zinnatom bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel Ib, IIb oder IIIb eingesetzt wird, worin R₁ eine Fluorethyl-, Trifluorbutyl-, Sorbityl-, O-Serinyl-, Aminohexyl- oder Pentaoxyethylenglykolygruppe bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel Ib oder IIb eingesetzt wird, worin R₂ die Gruppe -COOCH₃ bedeutet.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Ausgangsverbindung ein Bakteriochlorophyll der allgemeinen Formel Ib oder IIb eingesetzt wird, worin R₃ eine Hydroxylgruppe bedeutet.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der als Reaktionspartner eingesetzte Alkohol, Methanol, Ethanol, Ethylenglykol, 2-Fluorethanol, 4,4,4-Trifluorbutan-1-ol, Sorbit, Serin, Aminohexanol oder Pentaoxyethylenglykol ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Base eine Hydroxylionen bildende Verbindung, eine Lewis-Base oder eine organische Base eingesetzt wird.

13. Verwendung der modifizierten Bakteriochlorophylle gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und der gemäß nach einem der Ansprüche 6 bis 12 erhaltenen modifizierten Bakteriochlorophylle zur Herstellung von Mitteln für die Diagnose oder Behandlung von Tumoren.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -